

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-24966

(43)公開日 平成6年(1994)2月1日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/045	A E D	8413-4C		
31/23		8413-4C		
31/355	A D D	9360-4C		
47/08	E	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 5 頁)

(21)出願番号 特願平4-181181

(22)出願日 平成4年(1992)7月8日

(71)出願人 000004341

日本油脂株式会社
東京都千代田区有楽町1丁目10番1号

(72)発明者 木村 修一

宮城県仙台市宮城野区鶴ヶ谷1-33-5

(72)発明者 益子 詔次

栃木県宇都宮市若草1-2-17-103

(72)発明者 川村 美笑子

宮城県仙台市青葉区荒巻字海道北15-10-102

(72)発明者 宮本 至

埼玉県岩槻市加倉5-10-74

(74)代理人 弁理士 柳原 成

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 高級脂肪族アルコール製剤

(57)【要約】

【目的】 粘度が低く、高級脂肪族アルコールを速やかに、しかも大量に吸収させることができるとともに、代謝スピードが速く、乳化、混和も容易な高級脂肪族アルコール製剤を得る。

【構成】 炭素数22ないし38の高級脂肪族アルコール、トコフェロールおよびトリグリセライドを含有する高級脂肪族アルコール製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 炭素数22ないし38の高級脂肪酸アルコール、トコフェロールおよびトリグリセライドを含有することを特徴とする高級脂肪酸アルコール製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は炭素数22ないし38の高級脂肪酸アルコールを含有する製剤、特に生理活性を有する高級脂肪酸アルコール製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】高級脂肪酸アルコール、特に天然ワックスから得られる炭素数22ないし38の高級脂肪酸アルコールは、従来から様々な生理活性を有することが指摘されてきた。これらの中でも、オクタコサノールは脂質代謝の亢進や運動能力の向上、ストレス耐性の向上などに効果を示すことなどが報告されている（“The physiological effect of wheat germ oil on human exercise” Curerton T. K. Jr. 1972年）。

【0003】しかし、これらの高級脂肪酸アルコールはいずれも、その化学構造から融点が高く、また水に溶けにくいなど、生体が吸収するためには非常に不適である。そのため吸収率が悪く、十分な効果を得るためには非常に大量の投与が必要であり、コスト高になるとともに、味に影響を与え、飲みにくくなるという問題点がある。

【0004】このように高級脂肪酸アルコールの水に溶けにくい点を改善するために、大量の界面活性剤を添加することにより、乳化もしくは可溶化することが従来行われてきた（例えば特開昭61-263937号公報、特開昭63-219357号公報）。しかし、これらの組成物においても、その効果は大量の投与によってのみ発現しており、高級脂肪酸アルコール単独の場合と同様に、吸収性が悪いという問題点がある。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、上記のような問題点を解決するため、吸収性が良好で、少量の投与で十分な生理活性が認められる高級脂肪酸アルコール製剤を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは前記の好ましい生理活性を有する高級脂肪酸アルコールの投与方法を種々検討した結果、高級脂肪酸アルコールをトコフェロールおよびトリグリセライドを主成分とする溶液中に溶解した製剤とすることにより、吸収性が著しく向上することを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

【0007】本発明は、炭素数22ないし38の高級脂肪酸アルコール、トコフェロールおよびトリグリセリ

ドを含有することを特徴とする高級脂肪酸アルコール製剤である。

【0008】本発明の高級脂肪酸アルコール製剤に含有される高級脂肪酸アルコールは、炭素数22ないし38の高級脂肪酸アルコールであり、このようなものとしては、例えば運動能力増強などの生理活性があるオクタコサノール（炭素数28）や、トリアコンタノール（炭素数30）、ドコサノール（炭素数22）、ヘキサコサノール（炭素数26）などがあげられる。本発明は特に融点10. 点が非常に高く、生体への吸収性がきわめて悪いオクタコサノール、ヘキサコサノール、トリアコンタノールなどに対して効果的である。

【0009】このような高級脂肪酸アルコールは、砂糖きびかすや、ライスワックス等の天然ワックスなどから抽出したもの、あるいは天然ワックスを加水分解して得られる天然物由来のもの、および合成品などを用いることができる。これらは単独で、あるいは混合物として用いることができる。

【0010】一方、製剤中に含有されるトコフェロールとしては、 α -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロールなど、合成品および天然物から抽出したもののいずれも用いることができ、これらは単独で、もしくは組合せて使用することができる。

【0011】さらに製剤中に含有されるトリグリセライドとしては、通常食用に用いられる植物や動物由来の油脂などがあげられ、これらを精製して、あるいはそのまま用いることができる。また、小腸での吸収機構が通常の油脂と異なるMCT（Medium Chain Triglyceride＝中鎖脂肪酸トリグリセライド）も本発明のトリグリセライドとして好適である。これらのトリグリセライドはエステル交換、水素添加などを行ったものでもよい。

【0012】本発明の高級脂肪酸アルコール製剤を構成する各成分の割合は、高級脂肪酸アルコールが0.0001～2重量%、好ましくは0.001～1重量%、トコフェロールが0.0001～10重量%、好ましくは0.001～5重量%、トリグリセライドが88～99.99重量%、好ましくは90.0～99.99重量%とするのが適当である。

【0013】本発明において得られる製剤中には、必要によりモノグリセライド、レシチン、乳化剤、フレーバー、油溶性ビタミン（A、D、K等）などの添加剤を添加することも可能である。これらの添加剤の使用量は、前記必須成分の全量に対して、0～50重量%、好ましくは0～5重量%が適当である。

【0014】本発明の高級脂肪酸アルコール製剤は、前記各成分を混合し、溶解することにより製造される。この場合、混合の順序は限定されない。

【0015】本発明の高級脂肪酸アルコール製剤の好適な製造方法の一例について説明すると、まず高級脂肪酸

3

アルコールおよびトコフェロールを高級脂肪酸アルコールの融点以上に加熱して溶解する。このとき適当な溶媒を用いて粘度を下げ、より溶解し易くすることも可能である。この場合、必要に応じて溶媒を留去してもよい。次に、この溶解液に対して、加温して十分に溶解したトリグリセライドを添加し、良く攪拌して均質な溶液としたのち、冷却して本発明の製剤を得る。トコフェロールはあらかじめトリグリセライド中に溶解してから使用することも可能である。

【0016】こうして製造される高級脂肪酸アルコール製剤は、高級脂肪酸アルコールがトコフェロールと共存し、これらがトリグリセライド中に溶解した状態になっている。この高級脂肪酸アルコール製剤は生理活性を有し、一般的には食品として用いられるが、治療目的で医薬として用いてもよく、またヒトに限らず、動物に投与することもできる。本発明によって得られた高級脂肪酸アルコール製剤は、そのまま投与することができるほか、他の飲食可能な素材と混合して、あるいは乳化剤などを用いて、水などの溶液中に乳化して用いることも可能である。

【0017】本発明によって得られた高級脂肪酸アルコール製剤は、吸収性が良好であるため、同じ有効量を与えるためには、より少量の投与で充分であり、コスト的にもメリットが大きい。また溶液の粘度も低く、他の飲食可能な素材との混和や、乳化などが容易であり、飲み易い形態、味で摂取することができる。

【0018】本発明の高級脂肪酸アルコール製剤の吸収性が良い理由は明らかではないが、この製剤を摂取した場合、高級脂肪酸アルコールがトコフェロールとの複合体状として、トリグリセライドのミセルの中に含まれ、トリグリセライドとともに吸収され、代謝されるものと推測される。

【0019】これに対して、高級脂肪酸アルコールをトコフェロールのみで溶解したものは粘性が高く、投与には適さない。また、これを界面活性剤を用いて乳化分散させたものは、本発明によって得られた製剤ほどの吸収性は示さない。さらに高級脂肪酸アルコールをトリグリセライドのみで溶解したものと、本発明によって得られた製剤を比較すると、本発明によって得られた製剤は体内により速やかに大量に吸収され、代謝変化も速やかである。

【0020】

4

【実施例】次に実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの例によってなんら限定されるものではない。実施例で用いた高級脂肪酸アルコールは吸収量を確認するため、アマシャム社により合成された第8位に ^{14}C の放射能を持つ〔C-14-8〕オクタコサノール（炭素数28、直鎖アルコール、融点83℃）を用いた。また投与実験にはICR系雄マウス（20週令、船橋農場製）27匹を用いた。これらのマウスは飲水に水道水を用い、飼料として船橋農場製F.2を用いて予備飼育した。

【0021】実施例1・比較例1~2

^{14}C でラベルされたオクタコサノール1mgを秤量し、少量のエタノールで溶解した後、2mgのd1- α -トコフェロールとともに加温溶解した。その後80℃に加熱し、エタノールを完全に留去した。この溶液にコーン油2mlを添加して再び加温溶解し、冷却して試験液とした（実施例1）。

【0022】同様にラベルされたオクタコサノール1mgを秤量し、少量のエタノールで溶解した後、蒸留水中に添加した。この分散液を90℃以上に加温し、超音波により分散させながら冷却して、蒸留水中に微粒子のオクタコサノールが分散している試験液とした（比較例1）。

【0023】同様にラベルされたオクタコサノール1mgを秤量し、分散力の強い乳化剤であるポリオキシエチレンソルビタンモノオレート（花王アトラス社製、TW-80、商品名）0.1mlとともに加温し、完全に溶解した。この溶液に蒸留水1.9mlを添加し、再び加温して完全に分散させ、冷却して試験液とした（比較例2）。

【0024】これらの試験液の投与は、胃ゾンデによりそれぞれの試験液を0.1mlずつ、1群3匹のマウスに与えて行った。投与後24時間目に解剖し、各臓器をそれぞれ溶解剤（デュボン社製、Soluble、商品名）にて溶解し、シンチレーションカクテルとしてアマシャム社製ACS-IIを添加し、 ^{14}C の量をバックカード社製液体シンチレーションカウンターHP2200を用いて常法により測定した。測定結果を各群の平均値で表1に示した。表1の値は投与した放射能に対する組織1g中に含まれる放射能（%）で示した。

【0025】

【表1】

5 表1 投与24時間後の¹⁴Cオクタコサノール分布量 6

* (Count DPM/Tissue weight/Dose DPM) %

	実施例1	比較例1	比較例2
血液	0.324	0.047	0.201
肝臓	0.858	0.091	0.731
脾臓	0.433	0.035	0.302
腎臓	0.309	0.035	0.315
心臓	0.171	0.029	0.138
褐色脂肪組織	0.718	0.024	0.289
腎周囲脂肪	0.079	0.005	0.066
副こう丸周囲脂肪	0.071	0.003	0.065
脳	0.268	0.017	0.186
筋肉	0.071	0.007	0.079
肺	0.152	0.021	0.204

N=各3

* 投与した放射能カウントが各組織中に1gあたりの程度
カウントされたかを%で表わす。

(検出カウント/組織重量/投与総カウント)

【0026】表1に示したように、ほとんどの臓器において、投与24時間後の分布量は、実施例1の投与群が、蒸留水に微粒子で分散させた比較例1や、乳化分散力の強いポリオキシエチレンソルビタンモノオレートで分散させた比較例2の投与群よりも高いカウント値を示し、吸収性が良いことが示された。

【0027】実施例2・比較例3〜6

¹⁴Cでラベルされたオクタコサノール1mgを秤量し、少量のエタノールで溶解した後、2mgのd1- α -トコフェロールとともに加温溶解した。その後80℃に加熱し、エタノールを完全に留去した。この溶液にコーン油2mlを添加し、再び加温溶解したのち冷却して試験液とした(実施例2)。

【0028】同様にラベルされたオクタコサノール1mgを秤量し、分散力の強い乳化剤であるポリオキシエチレンソルビタンモノオレート(花王アトラス社製、TW-80、商品名)0.1mlとともに加温し、完全に溶解した。この溶液に蒸留水1.9mlを添加し、再び加温して完全に分散させた後、冷却して試験液とした(比較例3)。

【0029】¹⁴Cでラベルされたオクタコサノール1mgを秤量し、少量のエタノールで溶解した後、2mlのd1- α -トコフェロールとともに加温溶解した。その後80℃に加熱してエタノールを完全に留去し、冷却し*

* 試験液とした(比較例4)。

【0030】¹⁴Cでラベルされたオクタコサノール1mgを秤量し、少量のエタノールで溶解した後、2mgのd1- α -トコフェロールとともに加温溶解した。その後80℃に加熱し、エタノールを完全に留去した。この溶液を分散力の強い乳化剤であるポリオキシエチレンソルビタンモノオレート(花王アトラス社製、TW-80、商品名)0.1mlとともに加温し、完全に溶解した。この溶液に蒸留水1.9mlを添加し、再び加温して完全に分散させ、冷却して試験液とした(比較例5)。

【0031】¹⁴Cでラベルされたオクタコサノール1mgを秤量し、コーン油2mlを添加して加温溶解した後、冷却して試験液とした(比較例6)。

【0032】これらの試験液の投与は、胃ゾンデによりそれぞれの試験液を0.1mlずつ1群3匹のマウスに与えて行った。投与後4時間目に解剖し、各臓器をそれぞれ溶解剤(デュボン社製、Solbale、商品名)にて溶解し、シンチレーションカクテルとしてアマシャム社製ACS-IIを添加し、¹⁴Cの量をバックカード社製液体シンチレーションカウンターHP2200を用いて常法により測定した。なお、比較例4の群については溶液の粘度が非常に高いため、投与に適さず、投与実験を行わなかった。

【0033】測定結果を各群の平均値で表2に示した。 * 【0034】

表2の値は投与した放射能に対する組織1g中に含ま 【表2】

れる放射能(%)で示した。 *

表2 投与4時間後の¹⁴Cオクタコサノール分布量

*(Count DPM/Tissue weight/Dose DPM) %

	実施例2	比較例3	比較例5	比較例6
血液	0.324	0.169	0.256	0.194
肝臓	1.325	0.831	0.699	0.815
脾臓	0.437	0.249	0.235	0.277
腎臓	0.383	0.296	0.318	0.285
心臓	0.244	0.104	0.128	0.155
褐色脂肪組織	0.435	0.195	0.166	0.211
腎周囲脂肪	0.058	0.072	0.033	0.034
副こう丸周囲脂肪	0.062	0.070	0.074	0.043
脳	0.289	0.244	0.245	0.201
筋肉	0.089	0.099	0.094	0.074
肺	0.302	0.157	0.150	0.166

N = 各3

* 投与した放射能カウントが各組織中に1gあたりどの程度
カウントされたかを%で表わす。

(検出カウント/組織重量/投与総カウント)

【0035】表2に示したように、ほとんどの臓器において、投与4時間後の分布量は、実施例2の投与群が、乳化分散力の強いポリオキシエチレンソルビタンモノオレートで分散させた比較例3や、トコフェロール単独で溶解し、これを乳化分散した比較例5、ならびにトリグリセライド単独で溶解した比較例6の投与群よりも高いカウント値を示し、吸収性が良いことが示された。また、トコフェロール単独で溶解した比較例4は、溶液の粘度が高く、投与に適さない製剤であった。

【0036】

※

※【発明の効果】本発明によって得られた高級脂肪酸アルコール製剤はトコフェロールおよびトリグリセライドを含有しているので、次のような効果が得られる。

- (1) 溶液の粘度が低く、投与に適している。
- (2) 吸収性が高く、より少量の投与で効果を発現する。
- (3) 体内でトコフェロールがキャリア的な役割をするため、代謝されるスピードが速い。
- (4) 乳化、混和など製剤を用いた加工が容易である。

フロントページの続き

(72)発明者 船田 正

東京都文京区湯島3-24-11